

DISSERTAÇÃO – ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Universidade do Porto

**PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE  
EM MULHERES COM CANCRO DA MAMA**

Isa Gabriela Azevedo Peixoto

Orientadora

Dr.<sup>a</sup> Márcia Barreiro

Professora Associada Convidada

Assistente Hospitalar do CHP-CMIN

Junho de 2015



## RESUMO

O cancro da mama é a neoplasia mais incidente em mulheres jovens, sendo que, com os avanços tecnológicos, o número de diagnósticos efetuados tem vindo a aumentar, tal como o número de sobreviventes. Este facto, aliado à tendência crescente de adiamento da maternidade para os últimos anos da vida reprodutiva de uma mulher, faz com surja a incontornável preocupação com os efeitos dos tratamentos na sua fertilidade e subseqüentes implicações.

Esta dissertação tem como objetivo a realização de uma revisão bibliográfica dos conhecimentos mais atuais relativos à avaliação da fertilidade, o porquê da sua afeção e os procedimentos para a preservar. Para além disso, pretende-se também apresentar as implicações do estado de portadora da mutação no gene BRCA, as perceções dos profissionais de saúde envolvidos neste processo e das próprias pacientes, e sugerir estudos futuros.

A terapia com tamoxifeno e a quimioterapia, principalmente se utilizados agentes alquilantes, podem afetar a fertilidade, sendo que os níveis da hormona anti-mülleriana parecem ser o melhor meio para a avaliar.

A criopreservação de ovócitos e embriões são as técnicas de preservação da fertilidade recomendadas e as mais eficazes, sendo a criopreservação de tecido ovárico, a maturação de ovócitos *in vitro* e a administração de agonistas da hormona libertadora de gonadotrofinas consideradas experimentais. Muitas das pacientes jovens com cancro acabam por não recorrer a estas técnicas para não prejudicar as suas hipóteses de cura ou por serem inadequadamente informadas, o que pode acarretar elevado *stress* emocional.

Os profissionais de saúde envolvidos consideram haver muitos obstáculos à preservação da fertilidade nestas mulheres, sendo necessários mais estudos sobre os diferentes passos do processo de decisão, tratamento e recuperação, uma maior divulgação da informação e melhor comunicação interdisciplinar, de modo a fazer face aos relatos de inadequado acompanhamento.

Na tentativa de colmatar estas lacunas sentidas pelas pacientes existem já organizações criadas por sobreviventes.

## PALAVRAS-CHAVE:

Preservação da fertilidade, gonadotoxicidade, cancro da mama, infertilidade, mulheres jovens.

## ***ABSTRACT***

Breast cancer is the most incident cancer in young women and, with technological advances, there has been an increase in diagnosis as well as an increase of those who survive. This, in addition to the growing tendency of delaying motherhood to the later years of the reproductive life of a woman, raises the unavoidable concern with treatment effects on fertility and its implications.

The aim of this work is to conduct a review of the current knowledge about fertility evaluation, why it is affected and which procedures are available to preserve it. Furthermore, it is also intended to present the implications of the BRCA mutation carrier state, the perceptions of the health workers involved along this process and of the patients, and suggest future studies.

Tamoxifen therapy and chemotherapy, mainly if used alkylating agents, may affect fertility, being anti-müllerian hormone levels the best way to evaluate it.

Oocyte and embryo cryopreservation are the recommended fertility preservation techniques and the most effective, being ovarian tissue cryopreservation, *in vitro* oocyte maturation and gonadotropin-releasing hormone agonists administration considered experimental. Many young cancer patients end up not using this techniques so they would not jeopardize their cure chances or because they were wrongly informed, which can lead to high emotional stress.

Health workers involved consider that there are many obstacles to fertility preservation in these women, being necessary more studies about the different steps of decision process, treatment and recovery, a wider information divulgation and a better interdisciplinary communication, in order to cope the reports of inadequate counselling.

To bridge this gaps felt by the patients there are already organizations created by the survivors.

## ***KEY-WORDS***

Fertility preservation, gonadotoxicity, breast cancer, infertility, young women.

## **AGRADECIMENTOS**

Quero demonstrar o meu agradecimento a todas as pessoas que, de alguma forma, colaboraram na realização desta dissertação.

À Dr.<sup>a</sup> Márcia Barreiro, pela imprescindível orientação e apoio prestados ao longo desta jornada.

À minha família, pelo apoio incondicional durante todo o meu percurso.

Ao Ivo, por todo o suporte, pela motivação, por estar sempre presente.

# ÍNDICE

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>1</b>
<b>2. TRATAMENTOS ANTINEOPLÁSICOS</b>	<b>2</b>
2.1. AVALIAÇÃO DA FERTILIDADE	2
2.2. TIPOS DE TRATAMENTO	3
<b>3. PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE</b>	<b>6</b>
3.1. CRIOPRESERVAÇÃO DE OVÓCITOS E EMBRIÕES	6
3.2. CRIOPRESERVAÇÃO DE TECIDO OVÁRICO	9
3.3. MATURAÇÃO DE OVÓCITOS <i>IN VITRO</i>	10
3.4. AGONISTAS DA GNRH	10
3.5. PARTICULARIDADES DA MUTAÇÃO DO GENE BRCA	11
<b>4. OS PROFISSIONAIS DE SAÚDE</b>	<b>12</b>
4.1. OS ONCOLOGISTAS	13
4.2. OS ESPECIALISTAS EM REPRODUÇÃO	13
<b>5. AS PACIENTES</b>	<b>15</b>
<b>6. CONCLUSÕES</b>	<b>17</b>
<b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>19</b>

## ABREVIATURAS

FOP	Falência Ovárica Prematura
FSH	Hormona Folículo-Estimulante
AMH	Hormona Anti-Mülleriana
FIV	Fertilização <i>In Vitro</i>
PF	Preservação da Fertilidade
GnRH	Hormona Libertadora de Gonadotrofinas
hCG	Gonadotrofina Coriônica Humana
SHO	Síndrome de Hiperestimulação Ovárica
PCR	Reação de Polimerização em Cadeia
DGPI	Diagnóstico Genético Pré-Implantação
EMR	Especialistas em Medicina da Reprodução
RE	Recetores de Estrogénio
FOP	Falência Ovárica Prematura
FSH	Hormona Folículo-Estimulante

## **1. INTRODUÇÃO**

O cancro da mama corresponde à neoplasia mais incidente nas mulheres com idade inferior a 39 anos e é uma das principais causas de morte das pacientes em idade reprodutiva (1). A tendência crescente de adiamento da maternidade para os últimos anos da vida reprodutiva de uma mulher, que se tem observado nos países desenvolvidos, associada à aplicação de métodos de rastreio e diagnóstico em constante melhoria, faz com que cada vez mais mulheres diagnosticadas com cancro da mama ainda não tenham cumprido a sua fertilidade (2). Este facto, aliado à administração de terapêuticas gonadotóxicas ou aos 5 anos recomendados de terapia endócrina, durante os quais não está aconselhada a concepção, leva a que haja um número crescente de sobreviventes que se deparam com os potenciais efeitos a longo termo destes tratamentos, nomeadamente a diminuição ou mesmo a perda completa da fertilidade (1).

Esta dissertação tem como objetivo a realização de uma revisão bibliográfica dos conhecimentos mais atuais relativos aos meios de avaliação da fertilidade, as causas da sua diminuição/perda e os procedimentos disponíveis para a preservar na atualidade, ponderando os seus riscos e benefícios. Para além disso, pretende-se também apresentar quais as implicações do estado de portadora da mutação no gene BRCA, o ponto de vista sobre algumas destas temáticas tanto dos profissionais de saúde envolvidos neste processo, como das próprias pacientes, expondo algumas das suas vivências e, ainda, sugerir, sempre que se revele pertinente, possíveis estudos a serem desenvolvidos no futuro.



## **2. TRATAMENTOS ANTINEOPLÁSICOS**

### **2.1. AVALIAÇÃO DA FERTILIDADE**

A maioria das mulheres com cancro da mama são candidatas a receber quimioterapia que, por sua vez, pode originar a Falência Ovária Prematura (FOP), levando a infertilidade e ao aparecimento de menopausa precoce (3). Isto ocorre devido ao facto dos ovários conterem um número finito de folículos primordiais e de alguns agentes antineoplásicos acelerarem a normal depleção dos mesmos, esgotando a reserva ovária prematuramente, já que estes folículos não podem ser regenerados. É, no entanto, de ressaltar que o número de folículos disponíveis varia acentuadamente em mulheres com a mesma idade, ficando patente a importância da avaliação periódica da reserva ovária em pacientes com cancro da mama precoce, de modo a orientar tanto as pacientes que desejam manter a fertilidade como aquelas que não o pretendem nas diferentes tomadas de decisão (que terapias instituir, quando realizar os métodos de preservação de fertilidade, que contraceção utilizar) (3-5).

A amenorreia, despoletada pela queda de ovócitos abaixo de um certo limiar, é muitas vezes considerada como um sinónimo de lesão ovária, sendo utilizada em vários estudos para avaliar o efeito das terapias gonadotóxicas na fertilidade. Contudo, mesmo nas mulheres que continuam ou voltam a ter o período menstrual, a fertilidade pode estar diminuída, o que está de acordo com os conhecimentos atuais, já que, mesmo em condições normais, a capacidade de concepção de uma mulher sofre uma acentuada redução muito antes da entrada na menopausa (começa a diminuir aos 32 anos, esta taxa aumenta a partir dos 37 anos e exponencialmente a partir dos 40 anos, sendo que aos 45 anos a taxa de concepção se encontra próxima de 0%). O oposto também é verdade, isto é, a amenorreia não implica necessariamente ausência de função ovária e infertilidade. Aliás, já foram até descritos casos de recuperação da função ovária. Deste modo percebe-se que este é um marcador de fertilidade bastante impreciso: as mulheres jovens podem ovular e não ter o período menstrual, e as mulheres que têm o período menstrual podem não ovular (3-7).

Outros métodos de avaliação da fertilidade que poderão ser utilizados para aferir o estado da reserva ovária, uma vez que o número dos folículos primordiais não pode ser medido diretamente através das técnicas existentes na atualidade, são a ecografia endovaginal para avaliação do volume ovário, a contagem dos folículos antrais, os níveis da Hormona Folículo-Estimulante (FSH), de estradiol, das inibinas A ou B e da Hormona Anti-Mülleriana (AMH)

(3-5, 8). Destes, a medição dos níveis de AMH parece ser o indicador mais fiável da reserva ovárica (3, 8), sendo que níveis diminuídos de AMH e de inibinas e níveis aumentados de FSH, comparando com grupos controlo saudáveis da mesma idade, têm-se vindo a correlacionar com uma diminuição da reserva ovárica após a administração de quimioterapia (8).

A AMH é produzida pelas células granulosas dos pequenos folículos antrais, apresentando níveis proporcionais à contagem de folículos primordiais e é possível proceder-se à sua medição em qualquer fase do ciclo menstrual, uma vez que, por não fazer parte do eixo hipófise-ovário, não varia durante o mesmo, ao contrário do que se verifica com as inibinas e com a FSH (3, 8). Os seus níveis não são afetados nem pelos agonistas da GnRH nem pelo tamoxifeno, representando outra vantagem adicional (8). Também pode ser utilizada para prever a resposta ovárica ao tratamento de estimulação hormonal e Fertilização *In Vitro* (FIV) (3).

No estudo realizado por Patel, *et al*, publicado em 2014, os níveis de FSH subiram para níveis menopáusicos durante o tratamento quimioterápico em 90% das pacientes avaliadas, sendo que a idade média das mulheres cujos níveis de FSH retornaram a valores pré-menopáusicos foi de 35 anos, enquanto que aquelas em que se mantiveram elevados tinham uma média de 44 anos. Desta forma, apesar da amostra limitada, a idade foi associada com disrupção endócrina e subsequente infertilidade (4). Isto está em conformidade com a normal redução na fertilidade verificada muito antes da entrada na menopausa, como previamente referido (5).

Contudo, ainda são necessários estudos adicionais para avaliar o verdadeiro papel clínico da AMH, da FSH e de outros marcadores de lesão ovárica ao nível da previsão da infertilidade induzida pelos tratamentos antineoplásicos, já que os dados atualmente disponíveis ainda são bastante reduzidos (3).

## **2.2. TIPOS DE TRATAMENTO**

O tratamento do cancro da mama pode assentar em 4 métodos: cirurgia, radioterapia, terapia endócrina e quimioterapia (neoadjuvante ou adjuvante).

As terapêuticas cirúrgicas e radioterápicas geralmente não afetam a fertilidade.

A terapia endócrina com tamoxifeno, recomendada em certos tipos de cancro por pelo menos 5 anos, afeta a fertilidade de forma indireta, ao obrigar ao adiamento da conceção devido

ao seu potencial de teratogenicidade (6), podendo fazer com que muitas mulheres ultrapassem a sua idade fértil.

A ocorrência de falência ovárica e subsequente infertilidade após a administração de terapêuticas quimioterápicas está dependente de vários fatores: a classe, dose e potência do fármaco utilizado (a gonadotoxicidade difere consoante o fármaco – Tabela 1); a via de administração (oral ou intravenosa); a idade da paciente; a doença; história de tratamentos prévios para a infertilidade e comorbilidades (3).

### **Mecanismos de Falência Ovárica Induzida pela Quimioterapia**

Os conhecimentos atuais sobre os mecanismos responsáveis pelas lesões ováricas, aquando da administração de quimioterapia, ainda são bastante escassos (2). No entanto, pensa-se que resultem essencialmente da indução direta de apoptose nas células pré-granulosas, com perda irreversível de folículos e ovócitos, e do efeito indireto via lesão estromal, evidenciada pelo desenvolvimento de fibrose (2, 3).

### **Agentes Quimioterápicos**

Todos os regimes quimioterapêuticos apresentam capacidade de lesar os folículos em desenvolvimento, resultando em amenorreia transitória. Contudo, se o *pool* de folículos primordiais não for afetado, verificar-se-á o retorno do período menstrual cerca de 3 a 6 meses após o último ciclo de tratamento, aquando do desenvolvimento de novos folículos (5).

Os fármacos com maior probabilidade de originar falência ovárica são os agentes alquilantes, uma vez que podem destruir os ovócitos permanentemente, enquanto que os antimetabolitos apresentam um menor risco. No entanto, como a associação de vários agentes quimioterápicos é mais comum do que a utilização de um isoladamente, torna-se difícil a avaliação do papel individual de cada fármaco (2, 5).

**Tabela 1 – Risco de Falência Ovárica em Função do Fármaco (3, 5, 9)**

<b>Fármaco (s)</b>	<b>Risco de Falência Ovárica</b>
<b>Agentes alquilantes (p.ex.: ciclofosfamida)</b>	Alto risco
<b>Antraciclinas isoladas ou em associação com taxanos</b>	Risco intermédio
<b>Metotrexato e 5-fluorouracilo</b>	Baixo risco
<b>Anticorpos monoclonais (trastuzumab) e taxanos</b>	Risco desconhecido

A maioria das mulheres com cancro da mama precoce é tratada tanto com quimioterapia como com tamoxifeno (6). Contudo, mesmo aquelas que não recebem nenhuma destas duas terapêuticas são, na sua generalidade, aconselhadas a aguardar pelo menos 2 anos antes de ponderarem engravidar, o que, para algumas, poderá acarretar infertilidade permanente, devido à diminuição da fertilidade que ocorre naturalmente com a idade (5).

### 3. PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE

A vontade de ser mãe é um desejo comum à maioria das mulheres jovens que sobrevivem ao cancro da mama e que, na atualidade, representam um número em crescimento. A preservação da fertilidade é, portanto, uma área preponderante para a qualidade de vida destas pacientes e, como tal, sujeita a intenso debate, investimento e investigação, com a procura constante de novos e melhores métodos de Preservação da Fertilidade (PF), o que, por sua vez, torna a manutenção e atualização dos conhecimentos num verdadeiro desafio (2, 5, 9).

A escolha do melhor procedimento de PF deve-se basear em diversos fatores, nomeadamente: a avaliação da reserva ovárica, a idade da paciente, o regime quimioterápico, a presença ou ausência de um parceiro e a motivação da paciente (3).

A criopreservação de ovócitos e embriões são as únicas estratégias já estabelecidas e as mais eficazes, no entanto existem várias outras experimentais, tais como a criopreservação de tecido ovárico, maturação *in vitro* de ovócitos imaturos ou a administração de agonistas de GnRH durante os ciclos de quimioterapia para suprimir o ovário (3, 5, 9).

É, assim, de extrema importância uma referenciação precoce a especialistas da área da reprodução de todas as mulheres com cancro da mama interessadas em preservar a sua fertilidade (3). Contudo, deve-se ressaltar que estes procedimentos não são isentos de riscos, podendo resultar em hiperestimulação ovárica, lesões cirúrgicas nos ovários ou atrasos no início dos tratamentos antineoplásicos e respetivas consequências (10), e em nenhum há garantia de sucesso (1).

#### 3.1. CRIOPRESERVAÇÃO DE OVÓCITOS E EMBRIÕES

A criopreservação de embriões é o procedimento de PF há mais tempo estabelecido. Em 2013 a Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva deixou de classificar a criopreservação de ovócitos como um método experimental (9), fazendo com que, atualmente, ambas as técnicas sejam consideradas *standard* e recomendadas (3). Os restantes procedimentos de PF são categorizados como experimentais.

Ao contrário da criopreservação de embriões, a opção de criopreservar os ovócitos é aplicável em países onde a primeira é proibida e em mulheres sem parceiro (3) e que não queiram utilizar espermatozoides de doadores (9). O desenvolvimento da vitrificação (congelamento ultrarrápido) veio diminuir as lesões ováricas que ocorrem com a aplicação do processo de

congelamento tradicional (congelamento lento) e, desta forma, tornar o sucesso deste método equiparável ao da criopreservação de embriões (3). Os custos de ambos os métodos são similares (9).

Ambos os procedimentos envolvem estimulação ovárica e ulterior colheita de ovócitos, que devem ser efetuadas antes do início da quimioterapia, já que, após esta, haverá uma diminuição ou até mesmo ausência de resposta ovárica à estimulação e, para além disso, existe também preocupação relativamente ao efeito dos tratamentos quimioterápicos nos folículos em desenvolvimento (hipótese de produção de ovócitos com anomalias) (9). A ocorrência de estimulação ovárica implica um atraso no início da quimioterapia de 2 a 6 semanas, uma vez que a estimulação *standard* demora 9 a 15 dias (3) e deve ser iniciada na fase folicular. Contudo, os protocolos de estimulação ovárica em pacientes com cancro podem diferir daqueles aplicados na restante população. Aliás, foi já evidenciado que o início ao acaso da estimulação ovárica, para se evitar um maior atraso no tratamento antineoplásico (aguardam-se apenas os 9 a 15 dias), é igualmente bem-sucedido. Como em muitas mulheres jovens com cancro da mama se procede várias vezes a uma pausa de dias ou semanas antes da instituição de quimioterapia, a estimulação ovárica é um procedimento viável e aplicável nestas pacientes, sem atrasar de modo significativo o tratamento antineoplásico. Se o adiamento da quimioterapia não for de todo aconselhável, então devem-se aguardar cerca de 6 meses antes da realização de estimulação ovárica, pelos motivos já mencionados (9).

Relativamente às taxas de conceção, os dados utilizados para avaliar o número de gestações bem-sucedidas após a aplicação destas técnicas baseiam-se na população infértil em geral, uma vez que não existem muitos estudos aplicados especificamente a mulheres que tenham tido cancro da mama. Deste modo, e de acordo com a informação da base de dados das Técnicas de Reprodução Assistida dos Estados Unidos da América, em 2011 obteve-se uma taxa de conceção de 27% após a criopreservação de embriões, com uma maior percentagem verificada abaixo dos 35 anos. Relativamente à criopreservação de ovócitos, as taxas de conceção por transferência variam entre os 22,8%, quando se opta pelo processo de congelamento tradicional, e os 29,4%, quando se utiliza a vitrificação (3).

É de ressaltar, no entanto, que a criopreservação de embriões e de ovócitos só pode ser realizada em mulheres que apresentem uma boa reserva ovárica e idade inferior a 38-40 anos, tornando-se perceptível, deste modo, que nem todas as pacientes reúnem os requisitos necessários à aplicação destas duas técnicas (3).

### **Estimulação Ovária Controlada**

Existe alguma preocupação no que concerne ao impacto da estimulação ovária no prognóstico do cancro da mama (3), devido ao papel do estrogénio na patogénese deste cancro e à ocorrência de níveis aumentados de estradiol durante este procedimento (9). Consequentemente, têm-se vindo a desenvolver estudos para avaliar diferentes alternativas, nomeadamente pesquisas que pretendem averiguar a eficácia de certos fármacos no controlo da estimulação ovária (manutenção dos estrogénios em níveis semelhantes aos que se verificam nos ciclos espontâneos), diminuindo os riscos associados à exposição a altos níveis de estrogénios (3). De entre estes fármacos anti-estrogénicos, o tamoxifeno e o letrozole são os mais utilizados em associação com as gonadotrofinas para controlar a estimulação ovária. A taxa de obtenção de ovócitos e embriões parece ser equivalente à verificada na estimulação ovária não controlada (3, 9).

### **Maturação Final dos Ovócitos: agonistas de GnRH vs hCG**

A resposta ovária à injeção de gonadotrofinas exógenas, durante a estimulação ovária, é monitorizada através de análises sanguíneas e ecografias seriadas. Só quando os folículos alcançam um tamanho adequado é que é administrada uma injeção de hCG ou de agonista de GnRH, de forma a induzir a maturação dos ovócitos, que são posteriormente colhidos para serem criopreservados de imediato ou fertilizados e criopreservados de seguida (9).

O estudo publicado em 2014 por Reddy, *et al*, teve como principal objetivo analisar e comparar os resultados de um ciclo de estimulação ovária, utilizando o protocolo com inibidores da aromatase-gonadotrofinas, e a incidência do Síndrome de Hiperestimulação Ovária (SHO) quando a maturação dos ovócitos era induzida por agonistas da GnRH ou por hCG, em pacientes com cancro da mama. Ao avaliar os resultados, e apesar do número total de ovócitos colhidos ser semelhante em ambos os grupos, verificou-se que a taxa de maturação e o número de ovócitos maduros eram significativamente maiores no grupo dos agonistas da GnRH. Do mesmo modo, também a taxa de fertilização e o número de embriões criopreservados seguiam a mesma tendência no grupo dos agonistas da GnRH. Por fim, apuraram-se 2,9% de casos de SHO no grupo de agonistas de GnRH, contra 9,6% no grupo da hCG. Assim, este estudo permitiu evidenciar que a estimulação da maturação dos ovócitos pelos agonistas da GnRH melhora não só os resultados do ciclo de estimulação ovária, como também diminui de forma significativa o risco de SHO em mulheres com cancro da mama sujeitas a determinadas técnicas de preservação da fertilidade (11).

### 3.2. CRIOPRESERVAÇÃO DE TECIDO OVÁRICO

A criopreservação de tecido ovárico é ainda considerada um procedimento experimental (3, 9), porém a sua utilização tem vindo a aumentar (9). São necessários dois momentos cirúrgicos, primeiro para extrair o ovário, fragmentos do córtex ou folículos isolados (que ficam armazenados até a paciente estar curada e desejar engravidar) e posteriormente para reimplantar os mesmos no ovário remanescente (caso exista), na pelve ou em tecido subcutâneo, sendo que é expectável o restabelecimento da função ovárica cerca de 3 a 6 meses após este segundo tempo cirúrgico (3, 9).

Esta técnica tem como vantagens o facto de não levar a um atraso no início da quimioterapia, e até poder ser aplicada após o início da mesma, de poder restaurar níveis normais de FSH e estrogénios, reduzindo os efeitos deletérios de uma FOP, e de ser a única opção viável para pacientes que se encontrem na fase de pré-menarca (3, 9, 12). Contudo, pode-se verificar uma perda de folículos induzida por hipoxia aquando da reimplantação do tecido ovárico, e existe o risco de se reintroduzirem células malignas. Para se testar a presença destas últimas podem-se utilizar métodos imunohistoquímicos ou Reação de Polimerização em Cadeia (PCR), mas apenas em certos tipos de cancro. Assim, ainda são necessários mais estudos que investiguem melhores técnicas de revascularização do tecido transplantado, quais os melhores locais para se transplantar e procedimentos que permitam detetar com segurança a presença de doença residual (3, 9).

Os critérios de inclusão das pacientes variam consoante a instituição, sobretudo no que concerne à idade limite, já que o sucesso da técnica parece questionável em mulheres pré-menopáusicas mais velhas, com baixa probabilidade de resultar em conceção (12). No estudo publicado em 2014 realizado por Imbert, *et al*, aplicado a mulheres sujeitas a tratamentos gonadotóxicos por diversas patologias e que optaram por esta técnica de preservação da fertilidade, foi utilizado o limite de idade de 35 anos. Das 8 que optaram por reimplantar o tecido, 6 foram corretamente seguidas, e nestas as únicas pacientes que não conseguiram voltar a ser férteis tinham 31 e 35 anos. Pelo contrário, as 4 que recuperaram por completo a função ovárica tinham menos de 30 anos na altura do procedimento e 3 já tinham ficado grávidas, estando de acordo com o referido na literatura atual: maioria das gravidezes registadas ocorreu em mulheres com menos de 30 anos na altura do procedimento de criopreservação (12).



Os dados disponíveis até então não são, no entanto, suficientes para estimar quais as potenciais taxas de concepção com a utilização desta técnica, sabendo-se, porém, que já terão ocorrido cerca de 30 nascimentos com a sua aplicação, quer por concepção espontânea quer por FIV (3, 9).

Até à atualidade não existem registos de recorrência do cancro ou de anomalias congénitas na descendência das mulheres sujeitas a este método de preservação da fertilidade (9), mas, dada a sua baixa taxa de utilização, ainda não se pode inferir sobre a segurança da utilização desta técnica (2).

### **3.3. MATURAÇÃO DE OVÓCITOS *IN VITRO***

A maturação de ovócitos *in vitro* é uma técnica de preservação da fertilidade atualmente em desenvolvimento. O facto de não necessitar de estimulação ovárica prévia à colheita de ovócitos, ou desta ser de curta duração (3 a 5 dias), é uma das suas vantagens, podendo, deste modo, ser benéfica tanto em pacientes com cancro da mama sensível aos estrogénios como quando não se pode adiar a quimioterapia (3, 5). Os ovócitos colhidos podem então ser criopreservados após maturação *in vitro* ou no estadio imaturo e, neste caso, só após descongelamento se procede à sua maturação (3). De mencionar, ainda, que este método também se pode adicionar a outros, como a criopreservação de tecido ovárico, parecendo contribuir para uma melhoria dos resultados obtidos (2, 5).

Ainda não existem dados que permitam estimar a taxa de concepção potencial com a utilização destes métodos, apresentando até então menor eficácia do que a criopreservação de ovócitos maduros (protocolo convencional), pelo que esta técnica deve, por enquanto, continuar a ser considerada experimental (3, 5).

### **3.4. AGONISTAS DA GNRH**

Tem sido sugerido que a administração de agonistas da GnRH, aquando da realização de quimioterapia, leva à supressão dos ovários por diminuir a sua perfusão e bloquear o eixo hormonal hipófise-ovário, o que, por sua vez, ajudará a prevenir a FOP devida à administração destas terapêuticas gonadotóxicas (5, 9). Esta premissa baseia-se nos menores efeitos gonadotóxicos resultantes da administração de quimioterapia que são observados em paciente pré-púberes (9). A maior afeção dos tecidos com elevada taxa de renovação celular pela

quimioterapia também é um dos fundamentos que levou à utilização dos agonistas da GnRH, já que estes irão inibir as gónadas (3), tal como já mencionado. Contudo, e apesar de serem muito utilizados por serem facilmente acessíveis, relativamente baratos e não necessitarem de estimulação ovárica controlada nem de cirurgias invasivas, os resultados dos estudos que avaliam o papel dos agonistas da GnRH na PF ainda são bastante controversos (5, 9). Para além disso, há que ressaltar que esta técnica foi desenvolvida mais como um meio de preservação da função hormonal ovárica do que como um método de PF, e que, até à data, não existe informação disponível relativa à função ovárica a longo termo e às taxas de conceção proporcionadas pela aplicação desta técnica. Por tudo isto, este método é ainda considerado experimental (3).

### **3.5. PARTICULARIDADES DA MUTAÇÃO DO GENE BRCA**

Devido ao risco aumentado de desenvolver cancro da mama e do ovário, recomenda-se que as portadoras da mutação no gene BRCA (BRCA1 ou BRCA2) sejam submetidas a uma salpingo-ooforectomia bilateral profilática aos 35 anos de idade ou após cumprirem a sua fertilidade. Assim, percebe-se que muitas das mulheres que devem submeter-se a este procedimento ainda não terão cumprido a sua fertilidade e, por isso, dever-lhes-á ser oferecida a opção de recorrer a uma técnica de PF adequada (9). Está, desta forma, indicado o aconselhamento genético destas mulheres e das pacientes com cancro da mama que sejam portadoras da mutação, para discutir os riscos de transmissão à descendência e a possibilidade de Diagnóstico Genético Pré-Implantação (DGPI) nos embriões antes da sua transferência para o útero (5).

A criopreservação de ovócitos ou de embriões são os métodos de PF mais apropriados para estas mulheres (9). A criopreservação de tecido ovárico não está aconselhada, uma vez que há maior risco de cancro ovárico nestas pacientes e que não é possível assegurar que o tecido reimplantado não contenha células malignas, tal como supracitado (3, 5, 9).

Enquanto algumas fontes defendem que o facto de se ser portadora de uma destas mutações não parece interferir nos resultados das técnicas de PF (13), outras mencionam que a mutação no gene BRCA1 parece estar associada a uma diminuição da reserva ovárica, sendo, portanto, necessária uma maior investigação sobre o tema (2).

## **4. OS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

Os cuidados prestados às pacientes com cancro da mama precoce devem, idealmente, corresponder a uma abordagem interdisciplinar que inclua as áreas da oncologia, medicina da reprodução, endocrinologia reprodutiva, obstetrícia, cuidados primários, enfermeiras, assistentes sociais, nutricionistas, farmacologistas (7) e ajuda adicional de profissionais de saúde mental durante o complicado processo de decisão (5). Estas equipas são, muitas vezes, encaradas pelas pacientes como a principal fonte de informação relativa à sua doença e, por isso, é da responsabilidade destes profissionais interpretar o diagnóstico, explicar o tratamento e potenciais efeitos tóxicos, abordar as temáticas da fertilidade, encaminhá-las para centros que forneçam informação de confiança e referenciá-las a especialistas apropriados conforme o indicado (7). Uma correta comunicação com cada membro da equipa permitirá às pacientes não apenas o desenvolvimento de confiança, mas também assegurará a sua contribuição no próprio plano de tratamento, ao aumentar a sua compreensão sobre as implicações da doença e, deste modo, permitir a tomada de decisões conscientes e informadas (7, 14). A fertilidade e temáticas relacionadas, tal como referido, estão entre os vários assuntos a serem abordados, não apenas na altura do diagnóstico, mas também nos anos que se seguem ao tratamento (1) já que, por exemplo, mulheres que inicialmente não estavam interessadas na PF podem modificar os seus desejos após o tratamento e só nesta altura requisitar assistência (7).

A Sociedade Americana de Oncologia Clínica recomenda que os oncologistas questionem as pacientes com cancro da mama recentemente diagnosticado sobre o seu interesse na fertilidade futura o mais precocemente possível e que, aquelas que pretendam preservar a sua fertilidade, sejam, sempre que apropriado, imediatamente referenciadas para Especialistas em Medicina da Reprodução (EMR) (6). Estas recomendações foram recentemente atualizadas, sendo que, no presente, também se preconiza uma preparação para discutir a infertilidade como um efeito lateral da quimioterapia por parte das enfermeiras (7). Todavia, e apesar das mulheres com cancro da mama apresentarem uma maior probabilidade de serem referenciadas a EMR do que mulheres com outros cancros, pouco se sabe sobre a frequência com que estas recomendações são seguidas (1, 6).

## 4.1. OS ONCOLOGISTAS

Ao avaliar as respostas de vários oncologistas ficou claro que, de acordo com as suas perceções, existem várias barreiras à PF neste grupo de pacientes, nomeadamente o risco de recorrência, preocupações com o atraso da quimioterapia, a idade da paciente, o seu estatuto financeiro ou relacional, a ausência de consultas/referenciação para EMR, a falta de tempo para discutir as diferentes temáticas da fertilidade com as pacientes, a expressão tumoral de recetores de estrogénio (RE), falhas no conhecimento das diferentes opções de PF, entre outras (5, 10, 15). Assim, mulheres pertencentes a certos grupos sociodemográficos, como aquelas sem educação superior, solteiras, que já têm filhos, com idade superior a 35 anos ou de raça não caucasiana, apresentam menor probabilidade de receber aconselhamento sobre a PF (10).

Alguns consideram também que, se as pacientes não mencionam o assunto por si próprias, então é porque não estão interessadas no mesmo (5). Tudo isto se reflete num número significativo de pacientes que sobrevivem ao cancro que afirmam ter recebido pouca ou nenhuma informação sobre a possibilidade de infertilidade (10), tal como será exposto no capítulo sobre as pacientes.

Outra razão para esta inadequada informação poderá ser a ausência de *guidelines* pelas quais os profissionais de saúde que lidam com este grupo de doentes se possam guiar. No estudo publicado em 2014 por Patel, *et al*, ficou claro que a avaliação inicial da saúde reprodutiva das mulheres jovens com cancro da mama e a aplicação de um algoritmo de atuação permite gerir mais adequadamente as suas necessidades e objetivos na área da fertilidade, já que, de acordo com as premissas adotadas no estudo, 100% das mulheres participantes foram corretamente referenciadas, tendo em conta tanto os seus objetivos reprodutivos iniciais como os que se foram modificando com o tempo (4).

Os oncologistas com idade inferior a 50 anos e do sexo feminino ou que trabalhem num centro multidisciplinar apresentam, por sua vez, atitudes relativas à PF que tendem a ser mais positivas (5).

## 4.2. OS ESPECIALISTAS EM REPRODUÇÃO

A ansiedade em tratar pacientes com um cancro hormono-sensível, o medo da recorrência (quer a paciente tenha ou não um parceiro) e o conhecimento insuficiente sobre o cancro da mama são algumas das barreiras mais importantes à PF segundo os EMR (5).

Os resultados do estudo realizado por Shimizu, *et al*, publicado em 2014, vão, de um modo geral, de encontro ao supracitado. Neste estudo avaliou-se a opinião de 200 EMR relativamente à PF em pacientes com cancro da mama precoce. Destes, 99% consideraram que os EMR devem estar envolvidos na PF da fertilidade neste grupo de pacientes. Contudo, sabe-se que a ausência de comunicação entre oncologistas e estes especialistas é uma barreira importante, verificando-se mais em instituições sem unidades de oncologia mamária. Também no mesmo estudo, 88% afirmaram que gostariam de tratar estas pacientes, mas 46% consideram o tratamento oncológico mais importante do que a reprodução, mesmo quando a paciente está há 5 anos livre da doença. Para além disso, 70% refere ansiedade relativamente à possibilidade de tratar estas pacientes, tanto por causa de um maior risco de recorrência ou por este ser desconhecido (66%), como por conhecimento insuficiente sobre este cancro (47%) ou pelo facto da paciente não ter um companheiro (24%). Relacionada com esta última preocupação, verificou-se ainda uma associação entre uma maior aceitação de ovócitos tanto fertilizados como não fertilizados em EMR privados, comparativamente aos especialistas de hospitais gerais ou universitários. Desta forma, entende-se que 75 destes profissionais defendam a criação de um programa de PF para pacientes com cancro da mama (15).

Assim, pode-se concluir que, apesar dos EMR estarem dispostos a participar no cuidado de mulheres com cancro da mama precoce, é necessária ainda mais informação que comprove a segurança da PF, uma melhor comunicação interdisciplinar e *guidelines* que permitam guiar todo o processo (15).

## 5. AS PACIENTES

A possibilidade de infertilidade devida aos tratamentos antineoplásicos constitui uma fonte importante de *stress* para as pacientes jovens com cancro (16) e a perda deste potencial reprodutivo reduz acentuadamente a qualidade de vida daquelas que sobrevivem (5). Deveria haver um maior apoio emocional durante todas as fases de tratamento e recuperação, de modo a capacitar estas pacientes a tomar decisões sobre as suas opções de fertilidade e a planear o futuro (14). No entanto, a investigação relativa aos aspetos psicossociais da infertilidade após cancro ainda é reduzida (10).

Os principais fatores que influenciam a tomada de decisão das pacientes de proceder à PF são o *stress* psicológico, constrangimentos de tempo, os custos e o medo de atraso no início das terapêuticas antineoplásicas (5). Este último ponto está patente em dois estudos publicados em 2014, onde algumas das pacientes avaliadas referem que era como se tivessem de escolher entre ter filhos ou sobreviver, passando por técnicas de PF que poderiam não ser bem sucedidas ou até necessárias no futuro (1, 14).

A fertilidade é considerada uma preocupação primária neste grupo de pacientes, e isto é especialmente notório, mas não exclusivo, naquelas que ainda não têm filhos ou desejam ter mais, nas que já tiveram dificuldades a tentar engravidar, em pacientes jovens com idade igual ou inferior a 40 anos e nas que têm quimioterapia prescrita (1, 6, 9, 16). Contudo, muitas das pacientes que inicialmente demonstram preocupação relativamente a esta área acabam por não recorrer a métodos de PF (6), principalmente se tal implicar prejudicar as suas hipóteses de cura (16). Outro motivo para esta baixa adesão às técnicas de PF poderá ser o aconselhamento inadequado ou inexistente (6).

As pacientes aconselhadas tanto por uma equipa de oncologia como por um EMR apresentam menos arrependimento relativo à sua decisão de preservar a fertilidade do que quando apenas aconselhadas pelos primeiros. Receber este aconselhamento e optar pela PF parecem diminuir o arrependimento e estão associados a uma melhoria da qualidade de vida após o tratamento neoplásico (5). No entanto, foram publicados já alguns estudos onde as participantes se queixam de não terem sido informadas atempadamente ou terem sido informadas inadequadamente sobre os potenciais riscos das terapêuticas antineoplásicas para a sua fertilidade ou sobre as possíveis técnicas de PF existentes (6, 10, 14).

Nas pacientes que sobrevivem ao cancro, a perda do potencial reprodutivo pode provocar tanto ou mais sofrimento emocional do que o próprio cancro (5, 10). As alterações do bem-estar sexual relacionadas com a infertilidade e a menopausa precoce, que fazem com que

estas mulheres se sintam “menos femininas” ou “companheiras inadequadas”, a incerteza do seu estatuto de fertilidade e as falhas dos métodos de PF são alguns dos fatores que acarretam maior *stress* emocional no período pós-cancro (10).

Ainda de referir, é o facto das taxas de conceção após cancro da mama serem baixas, o que se poderá dever, em parte, ao receio das sobreviventes sobre a segurança de uma gravidez, sobre os riscos de saúde da sua descendência e ao facto de não considerarem justo ter filhos quando o próprio prognóstico é incerto (5, 14).

Com o intuito de colmatar a lacuna sentida pelas pacientes relativamente à informação fornecida sobre os riscos dos tratamentos, possibilidades de PF e apoio prestado às sobreviventes, estas jovens mulheres têm vindo a criar organizações que chegam ao público-alvo através de *websites*, grupos de defesa e intervenções na imprensa. Estas organizações contêm informação de confiança e baseada na evidência sobre as diferentes temáticas, podendo mesmo prestar algum tipo de apoio financeiro (7).

## 6. CONCLUSÕES

O cancro da mama em mulheres jovens é uma realidade cada vez mais presente na atualidade, trazendo inevitavelmente à discussão os possíveis efeitos dos seus tratamentos no potencial reprodutivo das mesmas e respetivas implicações.

A maioria destas mulheres é submetida a quimioterapia que, por ser potencialmente gonadotóxica, pode levar a infertilidade e à menopausa precoce. Assim, um dos passos iniciais na abordagem destas pacientes deve centrar-se na avaliação da sua reserva ovárica, de modo a guiar o subsequente processo terapêutico. Para isto pode-se recorrer a vários métodos, sendo que a medição dos níveis de AMH parece ser o indicador mais fiável. São, contudo, necessários mais estudos para averiguar o verdadeiro papel deste e dos restantes marcadores de reserva ovárica como preditores de gonadotoxicidade induzida pela quimioterapia.

Dos possíveis tratamentos para o cancro da mama, a terapia endócrina com tamoxifeno e a quimioterapia são aqueles que geralmente podem afetar a fertilidade. A terapia endócrina de uma forma indireta, uma vez que obriga ao adiamento da conceção durante 5 anos (período de tempo recomendado à sua instituição) pelo seu potencial teratogénico, e a quimioterapia de modo direto, pelo seu potencial gonadotóxico. Dos regimes de quimioterapia utilizados, os que apresentam agentes alquilantes têm uma maior probabilidade de levar a FOP e subsequente infertilidade, enquanto os antimetabolitos apresentam um menor risco. Ainda de ressaltar que, como na sua generalidade as sobreviventes ao cancro da mama são aconselhadas a aguardar pelo menos 2 anos antes de ponderarem engravidar, também as mulheres não submetidas às duas terapêuticas supracitadas podem não conseguir cumprir a sua fertilidade caso ultrapassem o seu período fértil durante esta espera.

A vontade de ser mãe é um desejo comum à maioria das mulheres jovens que sobrevivem ao cancro da mama e, como tal, a preservação da sua fertilidade é preponderante para a sua qualidade de vida. Para tal pode-se recorrer a vários procedimentos, sendo a criopreservação de ovócitos ou de embriões as únicas estratégias estabelecidas, as mais eficazes e atualmente recomendadas. Ambos os procedimentos envolvem estimulação ovárica e, devido à preocupação existente sobre o possível impacto desta no prognóstico do cancro da mama, têm-se vindo a desenvolver estudos para averiguar a eficácia de certos fármacos anti-estrogénicos no seu controlo, sendo necessários mais estudos que comprovem o seu real benefício. Ainda relativamente à estimulação ovárica, também se tem vindo a investigar qual a melhor forma de induzir a maturação dos ovócitos, havendo algumas evidências de que os



agonistas da GnRH resultam em melhores resultados com menor risco de SHO comparativamente com a hCG, necessitando de mais estudos para sua comprovação.

Dos procedimentos experimentais atualmente em desenvolvimento, uma das opções é a criopreservação de tecido ovárico, cuja utilização, apesar de vir a aumentar, ainda não fornece dados suficientes para se inferir sobre as taxas de concepção que resultam da sua aplicação ou sobre a sua segurança. Outras duas técnicas experimentais são a maturação de ovócitos *in vitro* e a administração de agonistas da GnRH ao mesmo tempo que a quimioterapia, não existindo, também, dados sobre as taxas de concepção da primeira e a sua eficácia é inferior à dos métodos *standard*. Já no que concerne aos agonistas da GnRH, os resultados dos estudos que avaliam o seu papel na PF ainda são bastante controversos, sem informação disponível sobre a função ovárica a longo termo ou sobre as taxas de concepção.

As portadoras da mutação no gene BRCA devem receber aconselhamento genético para discutir o risco de transmissão à descendência e a possibilidade de DGPI, sendo a criopreservação de ovócitos ou de embriões os métodos de PF aconselhados. Os dados sobre o sucesso destas técnicas nestas mulheres ainda são algo controversos.

Os cuidados prestados às pacientes com cancro da mama devem, idealmente, corresponder a uma abordagem por uma equipa multidisciplinar, que acompanhe e apoie as pacientes durante todo o processo de diagnóstico, tratamento e recuperação. No entanto, segundo a percepção de oncologistas e EMR existem várias barreiras à PF neste grupo de mulheres, como conhecimento insuficiente, medo da recorrência, entre outros. Tudo isto se reflete num elevado número de queixas por parte das pacientes sobre informação inadequada ou ausente relativa aos riscos dos tratamentos e à PF. A ausência de *guidelines* também poderá contribuir para este cenário, pelo que a realização de estudos que validem determinados algoritmos gerais poderá ser uma boa opção.

A possibilidade de infertilidade devida aos tratamentos antineoplásicos é considerada uma preocupação primária das pacientes jovens com cancro. No entanto, uma grande parte destas mulheres acaba por não recorrer a técnicas de PF por isso prejudicar as suas hipóteses de cura ou por informação inadequada, sendo que quando aconselhadas tanto por uma equipa de oncologia como por EMR apresentam menores taxas de arrependimento. Relativamente às taxas de concepção nas sobreviventes sabe-se que são baixas, o que se pode dever a receios sobre a segurança para si e para a descendência ou a questões morais. Na atualidade já existem organizações para prestar um apoio adequado a estas mulheres, tentando colmatar as lacunas sentidas pelas pacientes.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kirkman M, Winship I, Stern C, Neil S, Mann GB, Fisher JR. Women's reflections on fertility and motherhood after breast cancer and its treatment. *European journal of cancer care*. 2014;23(4):502-13.
2. Kasum M, Beketic-Oreskovic L, Peddi PF, Oreskovic S, Johnson RH. Fertility after breast cancer treatment. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2014;173:13-8.
3. Tomasi-Cont N, Lambertini M, Hulsbosch S, Peccatori AF, Amant F. Strategies for fertility preservation in young early breast cancer patients. *Breast*. 2014;23(5):503-10.
4. Patel A, Roston A, Uy A, Radeke E, Roston A, Keith L, et al. Reproductive health and endocrine disruption in women with breast cancer: a pilot study. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2014.
5. Moffat R, Guth U. Preserving fertility in patients undergoing treatment for breast cancer: current perspectives. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2014;6:93-101.
6. Ruddy KJ, Gelber SI, Tamimi RM, Ginsburg ES, Schapira L, Come SE, et al. Prospective study of fertility concerns and preservation strategies in young women with breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(11):1151-6.
7. Meneses K, Holland AC. Current evidence supporting fertility and pregnancy among young survivors of breast cancer. *Journal of obstetric, gynecologic, and neonatal nursing : JOGNN / NAACOG*. 2014;43(3):374-81.
8. Turner NH, Partridge A, Sanna G, Di Leo A, Biganzoli L. Utility of gonadotropin-releasing hormone agonists for fertility preservation in young breast cancer patients: the benefit remains uncertain. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2013;24(9):2224-35.
9. Ross L, Chung K, Macdonald H. Fertility preservation in the female cancer patient. *Journal of surgical oncology*. 2014.
10. Perz J, Ussher J, Gilbert E. Loss, uncertainty, or acceptance: subjective experience of changes to fertility after breast cancer. *European journal of cancer care*. 2014;23(4):514-22.
11. Reddy J, Turan V, Bedoschi G, Moy F, Oktay K. Triggering final oocyte maturation with gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRHa) versus human chorionic

gonadotropin (hCG) in breast cancer patients undergoing fertility preservation: an extended experience. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2014;31(7):927-32.

12. Imbert R, Moffa F, Tsepelidis S, Simon P, Delbaere A, Devreker F, et al. Safety and usefulness of cryopreservation of ovarian tissue to preserve fertility: a 12-year retrospective analysis. *Human reproduction*. 2014;29(9):1931-40.

13. Meirow D, Raanani H, Maman E, Paluch-Shimon S, Shapira M, Cohen Y, et al. Tamoxifen co-administration during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization in breast cancer patients increases the safety of fertility-preservation treatment strategies. *Fertility and sterility*. 2014;102(2):488-95 e3.

14. Corney RH, Swinglehurst AJ. Young childless women with breast cancer in the UK: a qualitative study of their fertility-related experiences, options, and the information given by health professionals. *Psycho-oncology*. 2014;23(1):20-6.

15. Shimizu C, Kato T, Tamura N, Bando H, Asada Y, Mizota Y, et al. Perception and needs of reproductive specialists with regard to fertility preservation of young breast cancer patients. *International journal of clinical oncology*. 2014.

16. Senkus E, Gomez H, Dirix L, Jerusalem G, Murray E, Van Tienhoven G, et al. Attitudes of young patients with breast cancer toward fertility loss related to adjuvant systemic therapies. EORTC study 10002 BIG 3-98. *Psycho-oncology*. 2014;23(2):173-82.